



TITLE:

# <平成29年度博士授与者 7>ヒト胚子期における脳の三次元形態計測学的解析

AUTHOR(S):

白石, 直樹

---

CITATION:

白石, 直樹. <平成29年度博士授与者 7>ヒト胚子期における脳の三次元形態計測学的解析. 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻紀要: 健康科学: health science 2018, 13: 40-41

ISSUE DATE:

2018-03-31

URL:

<https://doi.org/10.14989/233182>

RIGHT:

## ヒト胚子期における脳の三次元形態計測学的解析

白石 直樹

Morphology and morphometry of the human embryonic brain

Naoki SHIRAIISHI

ヒトは受精後約38週で出生し、受精後0～8週に該当する胚子期のうち、組織と器官を形成する器官形成期（約3～8週）は、先天異常の発生の可能性が高い時期である（O’Rahilly・Müller, 2006; Bayer・Altman, 2008; Huang et al., 2009）。さらに、胚子期はその外表や内部形態により23段階に分類されており、これはカーネギー発生段階（Carnegie Stage 以下CS）と定められている。これまで、ヒトの胚子期における中枢神経系の発生の知見は少なく、脳神経管の正確な形態とその発生は十分に解析されておらず、詳細な定量的解析は未だ行われていない。胚子の神経管の発達の過程が定量的に示されれば、正常、異常な脳室の胚子の選別や、神経の先天異常の早期診断、検診に応用できる可能性がある。

京都大学大学院医学研究科附属先天異常標本解析センターには、これまで約44000例のヒト胚子及び胎児の標本とその記録が集められている（Nishimura et al., 1968; Shiota, 1991; Yamada et al., 2006; Shiraiishi et al., 2013）。2005年から2010年まで筑波大学工学部との連携のもと、外見上、傷や先天異常がない胚子をCS13～23の各CSについて最大約150体選択し、合計約1200個体が2.35 TのMR顕微鏡を用いてT<sub>1</sub>強調画像が撮像されている（Matsuda et al., 2003, 2007; Yamada et al., 2006; Shiota et al., 2007）。これらのMR顕微鏡で撮像されたCS13～23のヒト胚子画像のうち、脳の中心軸が正しく、脳室に圧縮・破裂のない計101個体を用いた（Nakashima et al., 2012）。

ImageJ64<sup>TM</sup> (ver. 1.44, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, United States) を用いてMRデータを連続した二次元平面画像に変換した。FSL View of FMRIB Software Library<sup>TM</sup> (ver. 4.1.9, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK) によって脳実質、脳室を

手作業によって描出し、Amira<sup>TM</sup> software (ver. 5.4.0, Visage Imaging, Berlin, Germany) を用いて、脳実質と脳室の立体化像の形態変化の詳細な観察と、各領域の体積変化について定量的な検討を加えた。さらにCS13～23の個体について、色彩表示する方法及び内外から大脳壁の厚さを削り、残った部分を肥厚部として描出するという方法を用いて、脳実質の厚みの変化を可視化した。

CS15において前脳から終脳が発生し、CS17で大脳半球が明瞭に観察された。大脳半球は羊の角のように後外方向に振れるように発達し、大脳基底核と思われる部位の発達とともに側脳室を扇型に陥凹させていく様子が観察された。（図1）CS20では小脳が初めて観察された。

脳実質の体積はCS13の $1.15 \pm 0.43 \text{ mm}^3$ から $189.10 \pm 36.91 \text{ mm}^3$ と164.4倍に形態変化を伴いながら著しく増大した。前脳は同期間に $0.26 \pm 0.15 \text{ mm}^3$ から $110.99 \pm 27.58 \text{ mm}^3$ と大脳の発達とともに大きく体積を増大させ、CS13～23の約5週間に約500倍と急激に発達していくことがわかった。中脳と菱脳体積はそれぞれCS13では $0.20 \pm 0.07 \text{ mm}^3$ と $0.69 \pm 0.23 \text{ mm}^3$ であったが、CS23では $21.86 \pm 3.30 \text{ mm}^3$ と $56.45 \pm 7.64 \text{ mm}^3$ と増大した。菱脳に対する小脳の体積比はCS20では約7.2%しかなかったが、CS23では12.8%と大きく増大していた。胚子体積に対する脳実質体積比はCS15からCS23の期間で大きな変化はなかった。（11.6～15.5%）脳室体積はCS13～19において前脳、中脳、菱脳全てで拡大していたが、CS20以降、前脳脳室、中脳水道が拡大を続けるのに対して、第4脳室は縮小した。

発生当初、均一な厚さをもち単調な管だった神経管が、神経核や神経路の発生とともに不均一な厚み、形態になることを示すために、CS13からCS23の三次元立体像に対して脳実質の厚さに応じた色調階層をあてはめ、その局在とCSによる変化を観察した。CS17では、神経核の発達が未熟で厚さの不均一性は小さいが、CS20になると前脳部や菱脳部で厚さの不均一性

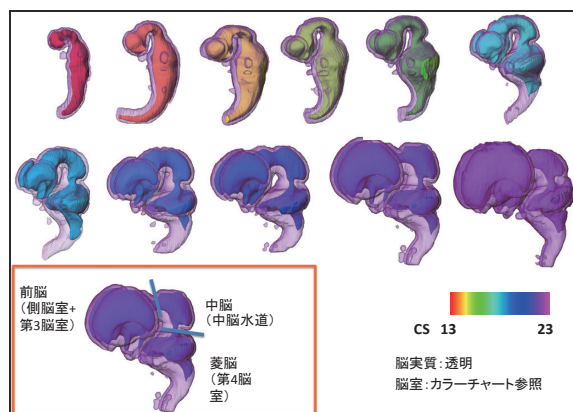


図1 器官形成期における脳の形態変化の変遷

が目立ち始め、CS23ではその局在が明瞭に観察された。第4脳室内においてもCS18以降で小脳の原基である internal cerebellar swelling が観察され、その厚みはCSを経るごとに増していくことがわかった。

さらに脳実質を大脳壁の厚さを基準として内外から削ることで、肥厚部を描出した。(図2) 肥厚部はCSを経るごとに大きくなり、その局在がはっきりすることがわかった。また背側より腹側に多く存在することがわかった。前脳部の肥厚部はCS16から見られ、その解剖学的位置は大脳基底核、視床、内包と合致した。CS17以降には神経核が発達し、特に前脳部の大脳基底核付近、菱脳部の基板や小脳部が不均一に肥厚していくことがわかった。これらの不均一な肥厚が、胚子期における脳の複雑な屈折や伸展に影響を及ぼしている可能性がある。

本研究は101個体もの大規模なヒト胚子群を用いて個体差の影響を最小限にしたCSに応じた正確な脳の形態変化の観察し、その解剖学的特徴の発生段階、発生の方向を明らかにした。またMRIデータを用いることで初めてCSに応じた各脳領域の体積変化と、対応する脳室の体積変化を定量的に示した。今回、脳の厚みの変化を示すために提示した2種類の手法は神経核の発達を観察する上で非常に優れた方法である

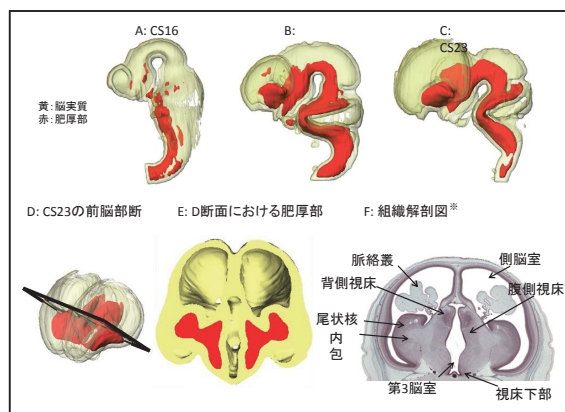


図2 各CSにおける肥厚部の増大と局在

※ F: 組織解剖図 (<http://www.ehd.org/virtual-humanembryo/slide.php?stage=23>から引用。Section43を一部改変)

と考える。また、この方法を用いることで胎児期の脳発達も観察、解析が可能である。以上の研究は器官形成期の正常なヒト脳発生の解明に貢献し、胎児早期診断の発展に寄与するところが大いである。

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻教授、高桑徹也先生には指導教員として本研究の実施の機会を与えて戴き、その遂行にあたって終始、ご指導を戴きました。ここに深謝致します。同専攻教授 山田重人先生にはご助言を戴くとともに本論文の細部にわたりご指導を戴きました。ここに深謝致します。本研究では筑波大学数理物理学研究科電子・物理学専攻巨瀬勝美教授にヒト胚子のMRI撮影に尽力頂くとともに有益なご助言を戴きました。ここに感謝致します。本専攻高桑研究室の各位には研究遂行にあたり日頃より有益なご議論、ご助言を戴きました。ここに感謝致します。貴重なMRデータを提供していただいた滋賀医科大学学長、塩田浩平先生に深く感謝致します。京都大学大学院医学研究科附属先天異常標本解析センターの皆様の協力を感謝致します。最後に社会人になっても研究を続ける私を暖かく見守ってくれた妻、友里恵と息子、理一郎に感謝します。